Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München
Stellv. Direktor: Professor Dr. Poehlmann.

Experimentelle Untersuchungen über die Resorption von salbeninkorporiertem Kupfer und klinische Beobachtungen über die Wirksamkeit dieser Kupfersalbe ⟨Cuprizinin⟩ bei Behandlung von Epidermophytien.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt

von

Josef Winkler

Augsburg.

München 1937

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München
Stellv. Direktor: Professor Dr. Poehlmann.

Experimentelle Untersuchungen über die Resorption von salbeninkorporiertem Kupfer und klinische Beobachtungen über die Wirksamkeit dieser Kupfersalbe ⟨Cuprizinin⟩ bei Behandlung von Epidermophytien.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt

von

Josef Winkler

Augsburg.

München 1937

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Bayer. Ludwig = Maximilians = Universität zu München.

Referent:
Professor Dr. Poehlmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung:
13. Dezember 1937.

Meinen lieben Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548304_0038

Die Epidermophytie hat unter den Pilzerkrankungen seit mehr als einem Jahrzehnt infolge ihrer starken Zunahme eine besondere Bedeutung erlangt. Eine ganze Reihe wissenschaftlicher Arbeiten beschäftigt sich damit; unsere Kenntnisse über die zahlreichen als Ursache in Betracht kommenden Pilzarten und die durch sie erzeugten umstimmenden Wirkungen im befallenen Organismus wurden hierdurch wesentlich erweitert, die Morphologie des klinischen Bildes dieses Hautleidens so ergänzt und vertieft.

Bei den meisten Pilzerkrankungen sind wirksame Behandlungsmethoden bekannt, die jedoch bei der Epidermophytie häufig versagen. Wenn auch manche Fälle einen guten Erfolg zeigen, so zieht sich doch vielfach die Behandlungsdauer über Monate, ja sogar Jahre hin.

Diese Schwierigkeit einer erfolgreichen therapeutischen Beeinflussung ist umso beachtenswerter, als die Epidermophytie in steter Zunahme begriffen ist, wie durch die beigefügten statistischen Angaben demonstriert wird:

Autor	Jahr	Land	Zahl der Untersuchungen	an Epidermophytie Erkrankte in %	Bemerkungen
Münsterer ⟨34⟩	1929	Deutschland München	—	1	3.05% Dermatomykosen
Legge usw.*)	1929	Amerika	3105	33	hievon 52% männlich 15% weiblich
White*)	1932	Amerika	—	60—80	
Lomholt*)	1932	Schweden	—	68	
Gilman ⟨15⟩	1933	Amerika	390	18	nach einer Durchuntersuchung scheinbar Gesunder erhöhte sich der Prozentsatz auf 58%.
Legge*)	1933	Amerika	—	78.5	
Schmidt ⟨44a⟩	1934	Deutschland Münster	—	10	Zunahme der Mykosen von 3 auf 10%.
Cisneros u. a. ⟨8⟩	1935	Spanien	150	3.6	
Beintema ⟨4⟩	1935	Niederlande	—	—	1153 Pilzkranke = 8.7% der Gesamtklientel.
Stühmer ⟨49⟩	1935	Deutschland Freiburg	—	10	Starker Anstieg der Mykosen, nämlich auf 5% im Ambulanzmaterial, 16% in der Privatpraxis.

*) zit. nach Loos ⟨25⟩.

Aus den Krankengeschichten der Dermatologischen Klinik in München geht hervor, daß hier die Zahl aller Pilzaffektionen in den beiden letzten Jahren rund 10 % aller Hautkrankheiten beträgt.

Diese Zahlen beweisen eindrucksvoll, welche Rolle heute die Pilzerkrankungen spielen.

Aus diesen Gründen sind der Kliniker wie der praktische Arzt in gleicher Weise an einer wirksamen Behandlungsweise der Epidermophytie interessiert.

Die Frage nach einem hochwertigen und zugleich ohne Nachteile verwendbaren Mittel zur Bekämpfung dieser Krankheit führte in der Dermatologischen Universitätsklinik in München zur Verwendung der Cuprizinin-Salbe (hergestellt von der Firma Dr. Degen u. Kuth, Düren-Rhld.). Die überraschenden Erfolge, die bei der Behandlung mit Cuprizinin zu verzeichnen waren, wurden Anlaß, den Verlauf dieser Erkrankung unter Verwendung dieses Präparates bei einer größeren Reihe von Patienten zu beobachten. Cuprizinin enthält in der Salbengrundlage von Adeps Lanae und Vaseline oxyoleinsaures Kupfer gelöst in emulgierter Form. Im mikroskopischen Bild läßt sich kein festes ungelöstes Kupferoxyoleat erkennen. Wollfett und Vaseline übernehmen hierbei lediglich die Rolle der Gleitschiene und schließen die Haut für die Resorption auf.

Da die Verwendung von kupferhaltigen Salben in der Dermatotherapie selten und über die Wirkungsweise, die Möglichkeit einer Resorption und eine eventuelle Kupfervergiftung wenig bekannt ist, sollte eine Prüfung einer solchen Salbe hierüber Aufschluß geben.

Die Aufgabe bestand darin:

1. die Möglichkeit einer Resorption von Kupfer nach Applikation von Cuprizinin auf die Haut festzustellen durch quantitative Analyse des Harns auf evtl. ausgeschiedenes Kupfer,
2. Schädigungen des Organismus, die sich im Anschluß an eine perkutane Resorption möglicherweise einstellen sollten, frühzeitig durch verschiedene klinische Untersuchungsmethoden zu erkennen,
3. die therapeutische Wirksamkeit von Cuprizinin bei den Epidermophytien zu prüfen.

Die Wirkungen des Kupfers auf den Menschen, im besonderen seine Toxizität, sollen, soweit bekannt, kurz vorausgeschickt sein.

Die Toxizität des Kupfers.

Die Ansichten über Wesen und Bedeutung einer Kupfervergiftung sind heute noch sehr verschieden. Bis Ende des vergangenen Jahrhunderts lehnen die meisten Lehrbücher jener Zeit eine chronische Kupfervergiftung für den Menschen ab (Schmiedeberg (45),

Husemann (20). Andere, wie Penzoldt (35) und Tschirch (50), der in einer kurzen Monographie die ganze Kupferfrage und die bis 1890 erschienene Literatur bearbeitet hat, lassen diese Frage offen. Experimentelle Untersuchungen sollten Klarheit darüber bringen. Von den vielen damals angestellten Untersuchungen mögen besonders zwei genannt sein: Ellenberger und Hofmeister (zit. nach Eichholtz) fütterten zwei Schafe mit Kupfersulfat, die Tiere gingen nach 1 bzw. 4 Monaten an Nephritis und Degeneration der Leber zugrunde, was durch Sektion festgestellt wurde. Lehmann (23) und seine Schüler wiederum konnten im Gegensatz hierzu keine histologischen Veränderungen in den Organen von Kaninchen, Katzen und Hunden nach $CuSO_4$-Gaben feststellen. Baum (3) und Seeliger (3) führten dann im Jahre 1896 einwandfreie Untersuchungen aus, in denen sie Hunden, Katzen, Schafen und Ziegen Cuprohaemol, Kupferazetat und Kupferoleat in einer Tagesmenge von 1—5 mg Cu/kg bis 1 Jahr lang verfütterten. Die Tiere magerten langsam ab und gingen nach Monaten an Schwäche und Entkräftung zugrunde. Aber auch diese experimentellen Prüfungen erlaubten noch keine klaren Schlußfolgerungen für die Wirkung von Kupfer auf den Menschen. Die ganze Kupferfrage kam erst durch am Menschen durchgeführte Untersuchungen zu einem gewissen Abschluß. Die Eigenversuche von Rademacher und Kant (zit. nach Eichholtz), die Kupfer in größeren Mengen innerhalb einer bestimmten Zeit zu sich nahmen — so nahm Rademacher täglich 0.25 g Cu-Oxyd über 8 Monate lang ein — blieben für diese ohne nachteilige Folgen. Lewin (zit. nach Eichholtz) untersuchte mehrere 1000 Arbeiter, die in Kupferbetrieben beschäftigt waren, ohne eine Kupfervergiftung feststellen zu können. Hieraus ergab sich die Schlußfolgerung, daß bei enteraler Zufuhr von selbst löslichen Kupferverbindungen das Auftreten einer Allgemeinschädigung zum mindesten sehr zweifelhaft erscheint. Übereinstimmend wird auch von den neueren Lehrbüchern für Pharmakologie und Toxikologie (Meyer-Gottlieb (30), Poulsson (37) der Standpunkt vertreten, daß eine chronische Kupfervergiftung des Menschen nicht bekannt ist.

Dies war bis vor 15 Jahren die Ansicht über die Kupferwirkung auf den Menschen. Da wurde zum erstenmal der Verdacht laut, daß die Haemochromatose Folge einer chronischen Kupferintoxikation sei. Mallory*) konnte im Zusammenhang mit Versuchen der experimentellen Erzeugung von Lebercirrhosen durch lange fortgesetzte Kupferfütterung bei Kaninchen eine Pigmentcirrhose erzeugen, die sehr dem Bilde der menschlichen Haemochromatose glich. Gleich-

*) zit. nach Eichholtz (12).

zeitig fand er einen gesteigerten Cu-Gehalt in diesen krankhaft veränderten Lebern. Er nahm dann auch an, daß für die Entstehung der Lebercirrhose beim Menschen das Cu als ätiologischer Faktor eine äußerst wichtige Rolle spiele. Gleiche Ergebnisse hatten dann auch Schüler Askanasys,*) im besonderen Adrianoff.*) Diesen Befunden konnten sich aber andere Nachuntersucher nicht anschließen. Hier sind vor allem Flinn*) und v. Glahn*) zu nennen. Ursache dieser Pigmentcirrhose sei lediglich ein bei Laboratoriumstieren durch Karottenfütterung gesteigertes Auftreten dieser Pigmentdepots. Eine Reihe weiterer Untersuchungen von Aschoff,*) Lubarsch (26) und Schoenheimer (46) lehnen einen Zusammenhang zwischen Pigmentcirrhose und Kupfer ab, da sie teils das gesteigerte Kupferdepot und die auf das Kupfer zurückgeführte Pigmentierung der Leber auch bei normalen Tieren vorfanden, teils der Nachweis eines erhöhten Kupfergehalts in cirrhotisch veränderten Lebern überhaupt nicht nachweisbar war. Eine Erklärung für den erhöhten Kupfergehalt der krankhaft befallenen Organe, vor allem der Leber, geht dahin, daß die Schädigung des Organismus nicht durch das abgelagerte Kupfer entstanden ist, sondern vielmehr bei einem normal großen Angebot von Kupfer mit der Nahrung in Fällen mit Cirrhose das Kupfer durch die Leber stärker als sonst retiniert wird und so erst sekundär ein Einfluß auf die Neubildungsprozesse nimmt Schoenheimer (46). Dies ist aber vorläufig noch Hypothese.

Aus diesen sich widersprechenden Ansichten kann man folgern, daß die Frage einer chronischen Kupfervergiftung noch nicht endgültig gelöst ist und keine bindenden Schlüsse für die Pathologie des Menschen gezogen werden können.

Fast alle bisher in der Literatur veröffentlichten experimentellen Untersuchungen und Arbeiten über Kupferwirkung und -vergiftung berücksichtigen nur die Tatsache einer enteralen Resorption von Kupfer und der dann möglicherweise sich einstellenden Intoxikation. Nach Meyer-Gottlieb (30) und Poulsson (37) besteht die Wirkung bei gesteigerter peroraler Zufuhr von Kupferverbindungen in einer Adstringierung der Magen- und Darmschleimhaut, die bei Zunahme der toxischen Dosis zur Ätzung führen kann. Aber selbst größere Einzeldosen sind für den Organismus ohne Schaden, da sie durch reflektorisches Erbrechen rasch wieder ausgestoßen werden. Es gelangt somit nur ein kleiner Teil des peroral einverleibten Kupfers zur Resorption, die bei mittleren Dosen von Lehmann (23) in Höhe von nur einigen Prozenten angenommen wird und als ein Schutzmechanismus des Körpers aufzufassen ist. Erst wenn durch

*) zit. nach Eichholtz.

die Verabfolgung übermäßig großer Kupfermengen im Darmtraktus mehr oder minder starke Entzündungen hervorgerufen werden, können die Darmepithelien dem Metall den Übergang in den Organismus nicht mehr verwehren. Dann kommt es zur akuten Kupfervergiftung unter dem Bilde der allgemeinen Abgeschlagenheit, von Somnolenz, fibrillären Muskelzuckungen und Ikterus. Außer der Leberschädigung stellen sich auch sonst noch mannigfache Gewebsentartungen, namentlich an den Nieren, ein. Der Harn wird spärlich und eiweißhaltig und der Tod tritt unter den Zeichen der akuten Herz- und Atemlähmung ein. Das Quantum, das evtl. tödliche Wirkung haben kann und eine eigentliche letale Dosis sind nicht bekannt (Meyer-Gottlieb (30), Poulsson (37).

Sind nun aber die Verhältnisse bei der Aufnahme von Kupfer durch die Haut die gleichen? Eichholtz schreibt: „Der relativen Ungiftigkeit der Cu-Salze bei peroraler Darreichung steht eine hohe parenterale Toxizität gegenüber" und belegt dies an Hand von Tierversuchen bei subkutaner und intravenöser Kupfereinverleibung. Hier ist nur die subkutane wie i. v. Kupfereinverleibung und deren minimale Verträglichkeit berücksichtigt. Die Frage über die perkutane Resorption von salbeninkorporiertem Kupfer scheint aber überhaupt noch nicht bearbeitet worden zu sein.

Resorptionsverhältnisse.

Grundlegend und maßgebend für ein Verständnis der Resorption von Substanzen sind auch hierfür die älteren Arbeiten von Filehne (13) und seinen Schülern Mahn (27) und Biberfeld (14). Filehne wies als Erster darauf hin, daß die Resorption durch die Haut im wesentlichen abhängig sei von der Aufnahmefähigkeit der Epidermis. Wohl können auch Stoffe durch die Ausführungsgänge der Schweiß- und Talgdrüsen und in den Haarbälgen der Haut resorbiert werden — jedoch seien die Mengen, die so dem Körper zugeführt werden, so gering, daß sie bei den Fragen, die für die Resorptionsfähigkeit der Haut von Belang sind, außer Acht gelassen werden können.

Nach Filehne ist die Epidermisschicht als eine Diffusionsmembran zu betrachten, die mit Cholesterinfetten durchtränkt nach außen einen Fett- und Hauttalgmantel trägt. Eine Aufnahme durch die Haut kann demnach nur stattfinden, wenn der betreffende Körper in der aufliegenden Talgschicht wie in dem Cholesterinfett der Epidermiszellen löslich ist.

Ein zweiter Weg, der allerdings physiologisch nicht vorgezeichnet ist, ist dadurch gegeben, daß die zu resorbierende Substanz selbst die Hornschicht angreift. Hierher gehört die Gruppe der Keratolytica und Kaustica.

Endlich besteht die Möglichkeit der Resorption bei langer Einwirkung von Wasser auf die Haut; dies ist auf die Quellungsfähigkeit des Stratum corneum und die Hydrophilie des in den Hautfetten enthaltenen Cholesterins zurückzuführen. Mit dem eindringenden Wasser können so auch lipoidunlösliche Stoffe aufgenommen werden (Traube-Mengarini*). Doch spielt diese Art der Resorption praktisch kaum eine Rolle. Außer solchen Faktoren hängt die Quantität der Aufnahme noch von dem funktionellen Zustand der Haut, der Konzentration der Substanz, der Applikationsart, der Dauer der Einwirkung, der behandelten Hautfläche und von individuellen in der Versuchsperson gelegenen Gründen ab.

Bei Hautreizung chemischer oder mechanisch-physikalischer Art tritt eine erhöhte Durchlässigkeit der Haut ein. Als Erklärung hierfür nach vorheriger Einwirkung von Hautreizmitteln nimmt Milbradt (32) neben einer Erweiterung der peripheren Lymph- und Blutgefäße, Änderung des Wasser- und Ionengehaltes des Gewebes auch eine Umformung der chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaft der Zellmembran an. Eine Permeabilitätserhöhung kommt sowohl bei aktiver wie passiver Hyperaemie zustande. Erfolgt eine Störung dieser Gleichgewichtslage, so tritt parallel der Zellerregung auch eine erhöhte Permeabilität auf.

Analog dazu führen Entzündungen der Haut, besonders wenn hiervon ihre obersten Schichten betroffen werden, ebenfalls zu einer Änderung des Resorptionsausmaßes im Sinne einer Erleichterung der Aufnahme.

Ob bei der Applikation von Cuprizinin Kupfer überhaupt durch die Haut aufgenommen wird, im Körper zirkuliert und später dann durch den Darm — hier kommt vor allem die Leber in Betracht — oder auf dem Wege über die Nieren ausgeschieden wird, sollte durch chemische Untersuchung geklärt werden. Eine Untersuchung des Stuhles auf Kupfer erfolgte nicht: denn die normalerweise mit der Nahrung aufgenommenen Kupfermengen und damit die Kupferwerte in den Faeces sind einer stetigen Schwankung unterworfen, welche hätte bestimmt werden müssen. So haben Rost (38) und Weitzel (38) in den Ausscheidungen des Menschen neben dem Vorkommen von Zink auch das Vorhandensein von Kupfer festgestellt und im Stuhl quantitativ bestimmt. Die Ermittlung geschah auf elektrolytischem Wege. Die in dem Kot der einzelnen Versuchspersonen gefundenen Kupferwerte schwankten pro Tag zwischen 1.3 und 2.4 mg Cu und stiegen in einem Falle, nämlich bei Genuß reichlicher Mengen Büchsenkonserven auf 6.7 mg Cu. Da andererseits die durch die Haut resorbierten Kupfermengen sehr

*) zit. nach Perutz (36).

klein sind — es handelt sich, wie bei unseren Versuchen nachgewiesen wurde, um γ-Werte —, dürfte die Ausscheidungsvermehrung in einer quantitativen Kupferanalyse im Kot demnach schwer nachweisbar sein.

Experimenteller Teil.

Erst seit einigen Jahren kann man auch in kleinen Mengen organischer Substanz das Kupfer quantitativ bestimmen. So gelang es Warburg (51) im Jahre 1924, Kupfer auch noch in kleinsten Mengen Blut genau nachzuweisen. Der Methode liegt die Erkenntnis zugrunde, daß Kupfer noch in Mikromengen auf Grund seiner katalytischen Wirkung Cystein zu Cystin oxydiert. Andere Schwermetalle, wie Eisen und Mangan, die ebenso katalytisch wirksam werden, können dabei durch Zusatz von Natriumpyrophosphat inaktiviert werden. Die zu untersuchende Flüssigkeit wird nach Zusatz von Cystein und Natriumpyrophosphat mit Luft geschüttelt. Enthält nun die Flüssigkeit Kupfer, so wird Sauerstoff verbraucht und aus der manometrisch gemessenen Geschwindigkeit des Sauerstoffverbrauchs wird die Kupfermenge berechnet. Nach dieser Bestimmung wurde Kupfer als ein konstanter Bestandteil des menschlichen Blutserums in der Größenordnung von 0.06 bis 0.12 mg% Cu gefunden. Die Cysteinmethode ist bis jetzt aber nur für den Kupfernachweis im Serum ausgearbeitet.

Es war für die physiologische Chemie ein Fortschritt, als Schoenheimer und Oshima (47) eine exakte kolorimetrische Bestimmungsmethode angaben, die auf dem Prinzip der Spacu'schen Reaktion beruht, das Kupfer als Rhodan-Pyridin-Komplex in Chloroformlösung kolorimetrisch zu messen. Diese Methode wurde auch unserem Nachweis von Kupfer im Harn zugrunde gelegt.

Als Material wurde der Tagesurin von mit Cuprizinin behandelten Patienten benützt, der jeweils einen bestimmten Zeitabschnitt nach Inunktion, wie aus der Tabelle zu ersehen ist, gesammelt wurde. Zur Untersuchung kamen 9 Tagesharne von 4 Patienten und 2 Normalharne.

In drei Fällen wurden zwei, im vierten Fall drei Analysen angestellt — Inunktionszeit ist aus der Tabelle zu entnehmen —, um zu prüfen, ob bei längerer Anwendung von Cuprizinin eine Steigerung der Resorption eintritt.

Ausführung.

Von dem jeweiligen abgemessenen Tagesurin wurden 500 ccm Harn bis auf einen kleinen Rest eingedampft. Unter dauerndem Umschütteln wird Neumann'sches Veraschungsgemisch — gleiche Teile von konz. H_2SO_4 und konz. HNO_3 — zugegeben und solange

eingeengt, bis die Flüssigkeit nicht mehr durch Kohle, die aus den organischen Substanzen im Harn entsteht, nachdunkelt. Die vollkommene Veraschung dauert etwa 20 Stunden. Die ausgefallenen Eisen- und Calciumsalze (Sulfate) werden dann abfiltriert. Die zurückbleibende farblose Flüssigkeit wird bis auf ein kleines Volumen abgeraucht, der Rückstand mit 50 ccm Wasser aufgenommen und die Nitrosylschwefelsäure durch Kochen ausgetrieben.

Das Filtrat hiervon wird zum Sieden erhitzt und bis zum Erkalten H_2S aus dem Kipp'schen Apparat in die Lösung eingeleitet. Dabei fällt das Kupfer als Sulfid aus, das eine kaum sichtbare kolloidale gelblichweiße Trübung der ursprünglich farblosen Flüssigkeit verursacht. Nun gibt man einige Tropfen einer wässerigen Bromlösung zu, wodurch die Lösung nach nochmaligem Eindampfen bis auf ein kleines Volumen durch ausgefallenen Schwefel geprüft wird. Nach 24-stündigem Stehenlassen wird der Kupfersulfidniederschlag durch ein quantitatives Filter abfiltriert und das im Filter noch vorhandene Eisen solange mit H_2S-haltigem Wasser ausgewaschen, bis sich im Filtrat nach Oxydation mit HNO_3 kein Eisen mit Ammoniumrhodanid mehr nachweisen läßt. Das noch feuchte Filter wird in ein Jenaer Glasköl̈bchen gebracht und mit Neumann'schem Säuregemisch verascht. Die Schwefelsäure wird abgeraucht bis auf 1 ccm und die Nitrosylschwefelsäure nach Zugabe von einigen ccm Wasser durch Kochen entfernt. Dann wird die Lösung nach Zugabe von 5 ccm Wasser mit Ammoniak gegen Phenolphthalein neutralisiert und mit Schwefelsäure gerade angesäuert. Die Lösung wird in einen 30 ccm-Schütteltrichter übergeführt, mit 3 ccm 10%ige Ammoniumrhodanidlösung, 1 ccm Pyridin und 2 ccm Chloroform versetzt. Dabei extrahiert das Chloroform den Farbstoff der zunächst zart grün gefärbten Flüssigkeit. Die Lösung läßt man einen Tag zur Entmischung des Chloroforms stehen und wertet sie mikrokolorimetrisch gegen eine Vergleichslösung aus.

Zur Herstellung der Vergleichslösung geht man von einer Standardlösung aus, die in 1 ccm 0.05 mg Kupfer enthält (Kupferstandardlösung: 0.3928g $CuSO_4 + 5H_2O$ pur. pro analysi ad 2000.0 aqua dest.). 1 ccm dieser Standardlösung wird in 10 ccm aqua dest. gegeben und nach Ansäuern in gleicher Weise wie oben mit Ammoniumrhodanid, Pyridin und Chloroform ausgeschüttelt.

Zur kolorimetrischen Messung wurde das Leitz-Dubosque'sche Kolorimeter benutzt.

Die Zahlenwerte wurden nach dem Beer'schen Gesetz errechnet. Darnach gilt:

$$\frac{x}{v} : \frac{a}{v_1} = h_a : h_x$$

wobei x die zu bestimmende Substanzmenge,

a die in der Standardlösung enthaltene Substanzmenge,
v bzw. v_1 die entsprechenden Volumina und
h_a bzw. h_x die am Kolorimeter abgelesenen Schichten bedeuten.
Wählt man im Versuch $v = v_1$, so lautet die Gleichung:

$$x : a = h_a : h_x,$$

d. h. die Konzentrationen zweier verschiedener Lösungen, die gleich gefärbt sind, verhalten sich umgekehrt wie ihre Schichthöhen, insofern als die Farbtiefen nicht zu weit voneinander abweichen. Aus der nachfolgenden Tabelle können die gefundenen Resultate ersehen werden, und zwar der Kupfergehalt des Harns in mg%, der Gesamtkupfergehalt in mg und die Ausscheidungsvermehrung an Cu in γ im Vergleich zu den Blindversuchen.

Die unter der Rubrik „Tag der Behandlung mit Cuprizinin" aufgeführten Zahlen geben die Tage während der Cuprizininbehandlung an, an welchen der Harn untersucht wurde.

Name Hauptbuch-nummer	Tag der Behandlung mit Cuprizinin	Harnmenge in ccm	Cu-Gehalt in mg pro Liter	Gesamt-Cugehalt der Tagesausscheidung in mg	Ausscheidungsvermehrung an Cu in γ pro Tag
1305 A_1	3.	1550	0.1483	0.23	
A_2	5.	1100	0.2354	0.259	14.5
1155 v. St.$_1$	3.	800	0.3092	0.314	
v. St.$_2$	6.	1150	0.2852	0.328	4.7
1573 0_1	3.	850	0.3223	0.274	
0_2	7.	1050	0.279	0.293	4.7
1581 F_1	2.	1300	0.1238	0.161	
F_2	10.	1180	0.1737	0.205	4.4
F_3	14.	1130	0.192	0.217	3.0
Durchschnittliche Cu-Ausscheidung im Harn ohne Cuprizininbehandlung					
	—	1440	0.111	0.16	
	—	1250	0.07	0.08	

Wie aus der Tabelle hervorgeht, wurde in allen 9 Fällen Kupfer resorbiert.

Auffallend ist die verhältnismäßig große Streuung der im Harn ausgeschiedenen Kupferwerte. Individuelle Unterschiede in der Resorptionsfähigkeit der Haut gegenüber perkutan applizierten Pharmaka sind bekannt und werden mehrfach in der Literatur erwähnt

(Aubert,*) Master,*) Garrigon*) u. a.). Selbst unter strenger Beachtung der gleichmäßigen Einreibung von derselben Menge Salbe auf die Haut von Versuchspersonen in der gleichen Zeit mit derselben Intensität auf denselben Körperregionen ist die Resorption großen Schwankungen unterworfen (Milbradt (32). Dabei spielen auch individuelle Momente eine Rolle, deren Art aber bisher noch nicht sicher erwiesen ist. Wahrscheinlich ist der Fettgehalt der Hautoberfläche, vielleicht auch das Hautorgan selbst, weiterhin die Beschaffenheit des panniculus adiposus für die Kupferresorption von Bedeutung. Es mag ferner die verschiedene Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems und die damit verbundene stärkere oder schwächere Beantwortung des Inunktionsreizes durch die Vasomotoren hierauf einen besonderen Einfluß haben.

Der Durchschnittswert des täglich resorbierten Kupfers liegt bei 0.2534 mg Cu. Bringt man hiervon das Mittel der in den Normalharnen gefundenen Werte in Abzug (0.120 mg), so beträgt die resorbierte Cu-Menge durchschnittlich 0.1334 mg. Die mittlere Schwankung liegt bei $\pm$ 0.06398 mg Cu.

Wird Cuprizinin längere Zeit aufgetragen, dann steigt auch pro Tag die Permeabilitätsgröße, wie aus der Tabelle ersichtlich ist. Im Durchschnitt beträgt die Ausscheidungsvermehrung pro Tag 5,6γ. Wenn auch infolge der großen individuellen Schwankungsbreite die Feststellung von absoluten Resorptionswerten sehr erschwert war, so ergaben diese Untersuchungen demnach bezüglich der Cu-Resorption durch die menschliche geschädigte Haut also eine deutliche Ausscheidungsvermehrung an Cu im Tagesharn. Hierbei ist noch besonders zu berücksichtigen, daß bei der Verschiedenheit der Krankheitsherde hauptsächlich an Händen und Füßen sowie anderen Körperteilen die behandelten Flächenausmaße und damit auch die eingeriebenen Salbenmengen nicht genau festzulegen waren. Unter Beachtung der gefundenen Durchschnittswerte bei unseren Blind- und Leerversuchen darf jedoch zumindest angenommen werden, daß bei täglich einmaliger Anwendung von etwa 10 g Salbe auf geschädigte Haut die perkutan resorbierte Kupfermenge um 1 % herum des aufgetragenen Kupfers sich bewegt, soweit sie im Harn wiedergefunden werden kann. Hierbei bleibt die Frage nach der Ausscheidung im Kot und der Deponierung von Cu in der Haut als besonders schwer nachzuweisen offen. Da der größere Teil des resorbierten Kupfers über die Leber und den Darm ausgeschieden werden soll, ist die Resorption von Kupfer aus dem Cuprizinin verhältnismäßig hoch und erreicht nach unseren Versuchen gewertet maximal bis zu 4 %, wenn man nach Eichholtz (12) annimmt,

*) zit. nach Gundorow (18).

daß im Höchstfall nur ein Viertel der resorbierten Cu-Menge über die Nieren ausgeschieden wird.

Beobachtungen über die Wirkung der Cuprizinin-Salbe auf den Gesamtorganismus.

Praktisch ist die Cu-Resorption erheblich, aber absolut betrachtet geringfügig, so daß irgendwelche Schädigungen des Organismus kaum zu befürchten sind. Zum Nachweis hierzu wurden fortlaufend folgende klinischen Beobachtungen angestellt:

1. Harnuntersuchung. In sämtlichen mit Cuprizinin behandelten Fällen konnte kein positiver Albumenbefund (Koch- und Sulfosalicylsäureprobe wie Sediment) erhoben werden.

Da durch den Stuhl eine erhöhte Ausscheidung des zur Resorption kommenden Kupfers auf dem Wege über die Leber durch die Galle stattfindet, lag auch der Gedanke an eine unter besonderen Umständen eintretende Leberschädigung bei der bestehenden Hepatotropie des Kupfers nahe.

Zur Klärung dieser Frage wurde als Behelfsmittel die Urobilinogenreaktion nach Neubauer benützt, die als feinster Indikator bereits bei leichten Infektionskrankheiten wie sonstigen Schädigungen infolge entzündlicher und degenerativer Veränderungen des Leberparenchyms einen positiven Ausfall gibt.

Hier trat nur einmal eine positive Reaktion auf (Fall F. am 11. Tag der Cuprizininbehandlung), die aber am nächsten Tag wieder negativ wurde.

2. Fortlaufende Untersuchungen des Blutbildes ergaben keine wesentlichen Abweichungen von dem Normalbefund. Wohl fielen die nach längerer Behandlung mit Cuprizinin verhältnismäßig hoch liegenden Haemoglobinwerte (um 95 bis 105 %) auf, desgleichen eine leichte Vermehrung der Erythrocytenzahl auf rund 5 bis 5,5 Millionen, ich möchte dies aber doch nur mehr als zufälligen Befund ansehen, denn als eine Wirkung des Kupfers auf den Blutbildungsapparat.

Kupfer wirkt Hb-bildend. So bekamen bleichsüchtige Frauen, nachdem sie einige Zeit in Kupferbetrieben beschäftigt waren, ein frischeres Aussehen (Eichholtz). Ursache dieser Veränderung soll eine Met-Hb-Bildung sein, die nach Zusatz von Cu-Salzen im Reagensglas (Flinn*) und unter bestimmten Voraussetzungen auch im Tierorganismus (Ellenberger*) und Hofmeister*) zu beobachten ist. Folge dieser Met-Hb-Bildung ist eine veränderte Reaktionslage des haematopoetischen Apparates, denn alle Methaemoglobinbildner stellen gleichzeitig starke Styptica dar. So kann

*) zit. nach Eichholtz.

es zu einer starken Ausschüttung von Erythrocyten und Anreicherung der Blutkörperchen mit Hb kommen. Werden höhere Dosen über längere Zeit dem Organismus zugeführt, dann resultiert hieraus eine Verminderung der Erythrocytenzahl und des Hb-Wertes als Ausdruck einer Schädigung des Knochenmarks. Das weiße Blutbild zeigt eine Leukopenie und Lymphopenie (Campiglio*). Vacca*) erwähnt außerdem eine Vermehrung der eosinophilen Zellen bis 30 % als Erscheinungsbild einer Reizwirkung auf das reticulo-endotheliale System. Letztere Beobachtungen konnten auch am Ende der Behandlung mit Cuprizinin nicht gemacht werden.

3. Die Senkungsgeschwindigkeit des Blutes gemessen nach Westergreen ergab normale bis beschleunigte Senkungswerte. Wie aber aus der Dissertationsarbeit von Bösl (5) über „Die Bedeutung der Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit bei Dermatosen" hervorgeht, ist bei den parasitären Ekzemen die Senkungsgeschwindigkeit allgemein etwas erhöht.

Unter Berücksichtigung der experimentellen und klinischen Ergebnisse kann zusammenfassend gesagt werden, daß die Möglichkeit einer Kupfervergiftung bei Verwendung von Cuprizinin praktisch ausgeschlossen ist.

Wirkung des Kupfers als Antimykotäcum.

Nahe liegt noch die Frage, worin die Kupferwirkung im allgemeinen besteht und wie die antimykotische Wirkung von Cuprizinin im besonderen zu erklären ist.

Experimentelle Beobachtungen von Mathews,*) Bokorny*) u. a. ergaben, daß Kupferlösungen in höheren Konzentrationen bei allen untersuchten biologischen Objekten eine rein lähmende oder gar tötende Wirkung haben.

Da aber Cuprizinin Kupfer nach Erklärung der Herstellerfirma nur in äußerst kleinen Mengen enthält, dürfte diese Wirkungsweise von vornherein ausscheiden. Nach dem Arndt-Schultz'schen Gesetz sollen aber alle Stoffe, die in höheren Konzentrationen giftig sind, in geringerer Konzentration eine Reizwirkung ausüben. In einer Reihe von Versuchen ist dies für die Schwermetalle, im besonderen auch für Kupfer begründet worden. So berichten Frank*) und Krüger*) über eine Stimulierung des Kartoffelwachstums durch $CuSO_4$. Cook*) stellt bei kupfergespritzten Kartoffeln eine Steigerung von Trockengewicht, Stärke und Stickstoffgehalt fest. Und Bokorny*) findet, daß die Keimung der Gerste durch Zusatz einer 0.0025%igen $CuSO_4$-Lösung beschleunigt wird. Kupfer ist so

*) zit. nach Eichholtz.

für die höheren Pflanzen im allgemeinen unschädlich und scheint bei vielen sogar das Wachstum zu fördern (Poulsson (37).

Kupfer ist dagegen für viele Pilze und Algen außerordentlich giftig (Poulsson). So wies schon Ende des vergangenen Jahrhunderts Naegeli*) auf die toxischen Wirkungen des Kupfers auf Algen selbst in starken Verdünnungen hin. Er fand, daß das in Kupferbehältern destillierte Wasser für die Alge Spirogyra giftig ist und konnte nachweisen, daß die Giftwirkung auf Schwermetallspuren zurückzuführen ist, und der toxische Effekt bei Gebrauch von Wasser, das nicht in kupferhaltigen Apparaten destilliert wurde, ausbleibt. Diese oligodynamische Wirkung des Kupfers, die auch noch durch Versuche von Millardet,*) Coupin,*) Bullot*) bestätigt worden ist, wird seit vielen Jahren in der Bekämpfung parasitärer Krankheiten wichtiger Kulturpflanzen (Wein, Korn, Kartoffeln) ausgenützt. Die Erreger dieser Pilzkrankheiten sind äußerst empfindlich bei Bespritzen mit $CuSO_4$-Lösung. So verhindert diese selbst noch in einer Lösung von 1 : 4000000 die Weiterentwicklung des Mehltaupilzes (Villedieu).*)

In der Therapie wird ebenfalls die bakterizide Wirkung von Kupfer ausgenützt. So behandelte Schlaßberg (43) mit gutem Erfolg die Gonorrhoe mit Cuprum citricum sol. Wilcke (54) verabreicht Typhusbazillenträgern Cuprum aceticum in Pillenform und stellte eine Abtötung der Typhusbazillen innerhalb kurzer Zeit fest. Grysez (17) stellte auf Grund der Beobachtung, daß Kupferarbeiter höchst selten an Tuberkulose erkranken, Heilversuche an bei tuberkulösen Menschen mittels Inhalation von feinem pulverisierten Kupferacetat. Und Gräfin von Linden (24) baute auf der bakteriziden Kraft des Kupfers ihre Tuberkulosetherapie auf. Auch bei der Behandlung von Hautkrankheiten hat Kupfer Eingang gefunden und selbst Sabouraud**) empfiehlt $CuSO_4$ im Kampf gegen die Epidermophytien. Kupfer wird aber nur selten für die Behandlung dieser Krankheit benützt. Der Grund für die bisherige geringe Verwendung von Kupfer bei der Behandlung des mykotischen Ekzems dürfte wahrscheinlich im Fehlen einer für die Resorption geeigneten und damit wirksamen Verbindung des Kupfers gelegen sein. Voraussetzung für die oligodynamische Wirkung der Metalle auf der Haut und damit für die Resorption ist die Lipoidlöslichkeit, denn nur dann vermag Kupfer den Fettüberzug der Haut oder einer Pilzmembran zu durchdringen. Dann kommt es nach Voegtlin (zit. nach Eichholtz) bei der besonderen Affinität von Kupfer zum Cysteinschwefel zu einer Umsetzung mit den Cysteinmolekülen, wodurch

---

*) zit. nach Eichholtz; **) zit. nach Miescher.

das Normalgleichgewicht zwischen den SH- und SS-Gruppen eine Störung erfährt. Dies bedeutet für die Zelle Asphyxie und Tod.

Diese Lipoidlöslichkeit fehlte aber bei allen bisher gebräuchlichen Kupferpräparaten. Erst die Verwendung fettsaurer Kupfersalze läßt anscheinend den oligodynamischen Effekt von Kupfer zur Wirkung kommen und verbürgt so einen Erfolg bei der Behandlung der Mykosen. Hierzu scheint sich Kupferoxyoleat zu eignen, das den wirksamen Bestandteil von Cuprizinin darstellt.

Es läßt sich demnach die therapeutische Wirksamkeit von Cuprizinin auf die oligodynamischen Eigenschaften des Kupfers zurückführen, die in Chemie und Biologie durch Erfahrungstatsachen begründet werden können.

Infektionsmodus der Epidermophytie.

Zu einer erfolgreichen Behandlung ist vor allen Dingen eine genaue Kenntnis des Infektionsmodus wichtig. Eine direkte Infektion vom Tier auf den Menschen wie von Mensch zu Mensch ist bei der Epidermophytie im Gegensatz zu vielen anderen Dermatomykosen nicht bekannt. Als Hauptansteckungsquelle muß vielmehr das saprophytäre Vorkommen des Pilzes außerhalb des menschlichen Körpers in Erwägung gezogen werden. Hier werden vor allem Sportplätze und Badeanstalten genannt, die häufig von Menschen mit bloßen Füßen aufgesucht werden und besonders günstige Bedingungen für das Gedeihen der Pilze in Form von feuchter Wärme aufweisen (Cremer (11), Loos (25). Dies wurde durch vielfache Untersuchungen, die besonders in Amerika durch Cleveland (9), White (9) u. a. vorgenommen wurden, bestätigt. So sieht man besonders in der steigenden Frequenz der Bäder und Ausbreitung des Wassersportes ein ätiologisches Moment für die zunehmende Verbreitung dieser Mykose. Allerdings konnten trotz sorgfältigster experimenteller Untersuchungen in einer reichen Zahl von Kulturen Grütz (16) wie auch Loos (25) nicht ein einziges Mal den Erreger der Epidermophytie aus dem Detritus der Badewannen nachweisen. Trotzdem nimmt Grütz die Vermittlerrolle der Schwimmbäder und ihrer Umgebung für die Übertragung der Epidermophytie als wahrscheinlich an. Dagegen gelang Williams (zit. nach Miescher) durch Untersuchungen von Haaren, Geschabsel von Fußböden, Matten, Turngeräten usw. in einer Reihe von 1500 Kulturen der Nachweis von Epidermophyton interdigitale wie des Epidermophyton inguinale. White (9) sieht besonders im Tragen wollener Strümpfe und Lederschuhen, die ohne Strümpfe getragen

*) zit. nach Schmidt (44, b).

werden, eine Infektionsmöglichkeit. Neuerdings wird durch Lieberthal*) und Cornbleet*) die Ätiologie für die Entstehung und Rückfälligkeit der Epidermophytie um ein neues Moment bereichert. Der Plattfuß und das Tragen von zu engen Schuhen erschweren die Blut- und Lymphzirkulation und führen zu einer vermehrten Schweißsekretion. Hierdurch werden günstige Bedingungen für das Gedeihen von Pilzen geschaffen. In solch resistenten Fällen konnte durch orthopädische Korrektur und Tragen zweckmäßigen Schuhzeugs auch die Epidermophytie rasch geheilt werden. Aus all dem geht hervor, daß die Art der Übertragung eine mannigfaltige ist.

Vermeidung der Infektion und Bekämpfung der Infektionsquellen.

Die praktische Konsequenz kann nur die sein, die Gegenstände, die als infiziert zu betrachten sind und für eine Desinfektion geeignet erscheinen, wie Kleider, Schuhe und ähnliches, einer Sterilisation zu unterziehen. Dies ist schon deshalb wichtig, weil bei Weitertragen von Strümpfen, Schuhen, Handschuhen usw. nach erfolgter Heilung eine Reinfektion von außen leicht möglich ist. So führt auch István Rothman (39) die endemieartige Ausbreitung auf die moderne „schonende Wäsche" der Strümpfe und Handschuhe wie die im Anstieg begriffene Badekultur — Strandbadmykose — zurück.

Eine energische Bekämpfung der Infektionsquellen wird aber schon aus rein volkswirtschaftlichen Gründen einsetzen müssen; denn die soziale Belastung durch die häufigen Erkrankungen wird einmal zu groß werden, wie Stühmer (49) schon 1935 auf dem Kongreß der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft festgestellt hat.

Die Prophylaxe, der in der Therapie der Epidermophytie eine große Bedeutung zukommt, nimmt in der Literatur einen breiten Raum ein. Die empfohlenen Mittel sind fast ebenso zahlreich wie die therapeutischen Präparate. Zum großen Teil stehen ihrer praktischen Verwendung infolge ihrer umständlichen und zum Teil komplizierten Anwendung derartige Hindernisse entgegen, daß sie allein theoretisches Interesse beanspruchen können. Einfach und praktisch scheint die von Mc. Cormick (10) empfohlene Methode zur Vermeidung von Reinfektion bei abgeheilter Fußmykose zu sein, der einen mit Formalin getränkten Wattebausch in die Spitze des Schuhes einbringt und diesen mehrere Stunden liegen läßt. Diese desinfizierende Maßnahme soll ab und zu wiederholt werden.

Zur Desinfektion pilzübertragender lebloser Gegenstände weist Loos (25) auf die Anwendung von Chlor als Zusatz zum Bade-

wasser hin, desgleichen kann Formalin, Brennspiritus, vielleicht auch Thymol zur Abtötung von infektiösem Material in Wäschestücken, Strümpfen, Badeschwämmen u. a. m. Verwendung finden.

Besonders großer Wert ist aber auch auf die einzelne persönliche Prophylaxe zu legen, die sich ganz einfacher Methoden bedient. Sorgfältiges Einpudern der Füße und Hände mit Borpuder oder Abreiben mit 5-proz. Salicylspiritus kombiniert mit Cuprizininreibungen haben alle ein Ziel, nämlich den Säureschutzmantel der Haut zu erhalten. Damit wird das von Schramek (48) schon vor vielen Jahren nachgewiesene monatelange Persistieren der Erreger in anscheinend gesunder Haut verhindert, was für die Wiederausbrüche der Krankheit eine große Rolle spielt.

Diese Maßnahmen, die jedem der hier wegen einer Epidermophytie behandelten Patienten nach erfolgter Heilung nahegelegt wurden und auch für Fußgesunde sehr zweckmäßig sind, setzen die Rezidivgefahr wesentlich herab.

Allgemeine Gesichtspunkte bei der Therapie.

Überblickt man die verschiedenen Therapeutika, die heute gegen die Epidermophytie angewandt werden, in ihrer Gesamtheit, so drängt sich einem die außerordentliche Mannigfaltigkeit der Methoden auf, die in der Literatur zur Behandlung empfohlen werden.

Der Vielzahl der Behandlungsmethoden liegen aber immer zwei Prinzipien zugrunde:

1. Abtötung bzw. Entwicklungshemmung der Pilze.
2. Entfernung der oberflächlichen Hornschichten, in denen die Hyphomyceten parasitieren.

Als Keratolyticum hat sich bis jetzt am besten die Salicylsäure in 5-proz. Konzentration bewährt, unter der Voraussetzung, daß Lanolin und Vaseline als Salbengrundlage benützt werden (Moncorps (33). Ähnliche Wirkung hat noch das von Kaposi in die Dermatotherapie eingeführte β-Naphtol. Jedoch ist mit seiner Verwendung die Gefahr der Intoxikation (Nephritis u. a.) verbunden. Resorcin, dem ebenfalls keratolytische Eigenschaften zukommen, wirkt aber nach Unna-Bloch (zit. nach Perutz (36) nur im Gesicht lepismatisch. Somit kommt eigentlich nur Salicylsäure als Schälmittel in Betracht.

Die Zahl der Antimykotica ist dagegen ungeheuer groß. Von den am häufigsten verwendeten Mitteln sind vor allem Lenigallol — Anthrasol — Zinkpasta (5 : 3 : 100,0), Teer, Carbolsäure, Ichthyol, Hydrargyrum präcipitatum album, Schwefel, Jod, Benzoesäure und deren Derivate wie die spezifische Behandlung mit Trichophytin bzw. Epidermophytin nach Ruete-Scholz (40) zu nennen. Die

in den letzten Jahren ferner empfohlenen Präparate haben die Zahl der Antimykotica noch beträchtlich vermehrt.

Aus der ungeheuren Anzahl dieser Mittel und Methoden kann man schließen, daß neben der häufig vorhandenen Unzulänglichkeit des benutzten Präparates doch auch noch andere Gründe für die Schwierigkeiten der Behandlung vorhanden sein müssen.

Immunitätsverhältnisse.

Hierüber geben die bei der Epidermophytie bestehenden immunbiologischen Verhältnisse näheren Aufschluß. Bei den Erregern der Epidermophytie handelt es sich um rein humane Pilzstämme, die bei Tieren nicht vorkommen. Diese Art, wie auch die verwandten humanen Gruppen der Trychophytie, der Mikrosporie und des Favus haben die gemeinsame Eigenschaft, daß sie sich an die Hornhautgebilde der menschlichen Epidermis ganz speziell angepaßt haben und sozusagen nie tiefer in das Gewebe eindringen. Hieraus erklären sich unschwer die übrigen Eigentümlichkeiten dieser Erreger. Da sie nur in den oberflächlichen Hornschichten parasitieren, der Säftestrom des Körpers also nicht in innigen Konnex mit den Pilzen tritt, ist die biologische Wechselwirkung zwischen Parasit und Wirt auch gering. Die Antigenresorption ist minimal und je nach dem Grad der dann sich bildenden Allergie verhält sich auch die entzündliche Reaktion, die Leukocyteneinwanderung, die Bildung und der Zerfall von Granulationsgewebe. Jeder Dermatomykose tierischen Ursprungs, die eben durchwegs stärkere Entzündungs-Allergiesymptome und daher eine intensivere und raschere Umstimmung und Immunisierung im Gefolge hat, kommt auch eine bessere Prognose zu als den torpiden, d. h. nur minimal bzw. langsam allergisierenden Formen der rein humanen Pilzgruppe.

So wird es begreiflich, daß die Epidermophytie sich über längere Zeit erstreckt, da ja die auf der allergischen Umstimmung beruhende Entzündung, also der eigentliche natürliche Heilfaktor, gering ist. Die Epidermophytie setzt häufig allen Behandlungsversuchen einen hartnäckigen Widerstand entgegen, wie Miescher, Alexander, White, Whitfield*) und andere Autoren betonen; der Ausspruch Sabourauds*): „On améliore vite, mais on guérit lentement cette affection" besteht hier vollkommen zu Recht.

Aus diesen Gründen lag es nahe, den Verlauf dieser Krankheit bei der Behandlung mit einem neuen Präparat kritisch zu beobachten und zu beurteilen. Zur Behandlung mit Cuprizinin-Salbe kamen ausschließlich die unter den Allgemeinbegriff „Epidermophytie" fallenden Krankheitsbilder.

---

*) sämtlich zit. nach Miescher (31).

Diagnose der Epidermophytie.

Die Diagnose der Epidermophytie stützt sich neben dem mikroskopischen und kulturellen Nachweis des Pilzes vor allem auf die Erkenntnis der prägnanten klinischen Symptome. Diese ermöglicht vor allem die Differentialdiagnose der Epidermophytie gegenüber der großen Gruppe der Ekzeme. Hierdurch eröffnet sich ein wichtiges Arbeitsfeld, das theoretisch wie praktisch von großer Bedeutung ist. Grütz (16) schreibt in seiner Abhandlung: „Theoretisch wird diese Arbeit dazu führen, daß wir uns wieder mehr der feineren morphologischen Differenzierung des einzelnen klinischen Krankheitsbildes zuwenden. Es ist nicht zu leugnen, daß eine gewisse, man möchte fast sagen, romantische Art, die Krankheitszusammenhänge auf dem Ekzemgebiet zu sehen, uns zuweilen den Blick für die tatsächlichen äußeren Krankheitsursachen getrübt hat."

Und in der praktischen Dermatologie hat das Hervordrängen der Mykosen insofern eine ungeahnte Bedeutung erlangt, als eine Klarstellung beruflicher und gewerblicher Ekzeme heute überhaupt nicht mehr ohne eine sorgfältige Untersuchung auf pathogene Pilze denkbar ist (Grütz (16).

In dieser Hinsicht interessieren die Angaben in einer „Statistik über die Ekzemfälle in der Dermatologischen Klinik München in den Jahren 1920—1930" (Dissertation M. Scharffe (42), München 1931), die Art und Lokalisation wie Alter und Beruf der Erkrankten genau spezifizieren. In den 1190 als Ekzem geführten Krankengeschichten = 8.9 % des Gesamtkrankenmaterials werden als häufigster Sitz der Erkrankung die Hände mit insgesamt 289 Fällen angegeben; als deren Ursache gilt meist das Gewerbe des Erkrankten. Unter den Berufen wird an erster Stelle der der Handwerker mit 227 Erkrankten genannt, die nächst höhere Zahl trifft auf die Hausangestellten mit 188 Fällen. Die höchste Erkrankungszahl zeigen die Altersklassen von 20 bis 30 Jahren. Die mykotischen Ekzeme sind hierbei nicht ausgeschieden. Aus Lokalisation, Alter und Beruf kann man schließen, daß ein großer Teil von mykotischen Ekzemen unter dem einfachen Begriff Ekzem gelaufen ist.

In diesem Sinne sind auch die Angaben von Goodmann (zit. nach Schmidt (44a) zu verstehen, daß mit der besseren Diagnose die Zahl der Ekzeme von 25 % auf 11 % gesunken, die der Pilzerkrankungen von 3 auf 10 % gestiegen ist.

Es sei daher der Klinik der Epidermophytien ein größerer Raum gewidmet.

Klinischer Teil.

Die Epidermophytien bilden eine Gruppe von Dermatomykosen, deren Erreger als reine Epidermisparasiten niemals die Haare befallen und auch keine eigentliche Tierpathogenität aufweisen. Dieser Eigenart des Pilzes im Gegensatz zu den Trichophyten, nicht in Haare einzudringen, hat Sabouraud (zit. nach Miescher (31) bei der Namengebung sehr treffend dadurch Rechnung getragen, daß er sie als Epidermophytonpilze bezeichnete.

Auf Grund der verschiedenen Natur der Erreger, der Besonderheit ihrer Lokalisation und der klinisch verschiedenartigen Formen trennt man die Epidermophytien in:

A. Das in den großen Gelenkfalten lokalisierte Ekzema marginatum.
B. Die dyshidrotische und intertriginöse Mykose der Hände und Füße.

A. Das Ekzema marginatum.

Das klassische Krankheitsbild der Epidermophytien, das Ekzema marginatum, ist bekanntlich zuerst von Hebra*) 1860 als Krankheit sui generis erkannt und von Sabouraud*) der Beweis geführt worden, daß sich aus der Dermatose stets ein und derselbe, von der Trichophyton-Gruppe zu trennende Pilz, das Epidermophyton inguinale, in Reinkultur züchten lasse und daß daher die Krankheit als eine ganz spezifische Mykose angesehen werden müsse.

Der Erreger ist in den tiefer gelegenen Hautschuppen von Randpartien leicht aufzufinden, der darin bald unseptierte, vielfach verzweigte Mycelien, aber auch runde oder eckige Mycelglieder bildet. Die Kultur zeigt auf den gebräuchlichen zuckerhaltigen Nährböden zunächst grauweiße, später gelbgrüne Kolonien; mikroskopisch ergibt der Kulturausstrich zahlreich Spindelsporen.

Das Ekzema marginatum lokalisiert sich in der Inguinal-, Genital- und Glutaealregion, seltener in den Beugen der großen Gelenke — Axilla, Ellenbeugen, Knie- und an anderen intertriginösen Stellen wie unterhalb der Mammae. Klinisch handelt es sich anfangs um mehr oder weniger entzündlich rote oder bräunliche scharfrandige Flecken, die sich bald flächenhaft, oft unter Zunahme der entzündlichen Erscheinungen, ausbreiten und später große scheibenförmige, infolge Konfluenz polyzyklisch begrenzte scharfrandige Herde bilden. Das Zentrum ist eingesunken, bräunlich pigmentiert und leicht schuppend, während der Rand stärkere Rötung, manchmal

*) zit. nach Miescher.

auch Bläschen und Krüstchen zeigt. Gelegentlich können auf der Oberfläche dieser Entzündungsherde auch Bläschen auftreten und selbst flächenhaftes Nässen einsetzen, ein Stadium, das dann einem akuten, nässenden Ekzem vom Typ des Ekzema madidans, auch in Hinblick auf den enormen Juckreiz, täuschend ähnlich sein kann; jedoch handelt es sich beim parasitären Ekzema marginatum immer um lang bestehende bzw. langsam sich entwickelnde Prozesse.

Wenn auch im allgemeinen, z. B. wie im Rheinland, nach einer Mitteilung von Grütz (16) das Ekzema marginatum in den letzten Jahren nicht mehr zur Beobachtung kam und dieses Krankheitsbild überhaupt seltener geworden ist, so taucht in München doch immer wieder, wenn auch vereinzelt, dieses Krankheitsbild auf. So kam hier vor einiger Zeit ein Ekzema marginatum zur stationären Aufnahme, das besonders durch seine, zum Teil atypische Lokalisation wie die stark nässende Form auffiel. Die Aufzeichnungen darüber seien kurz wiedergegeben:

Maria F., 40 Jahre alt, Näherin.

Im September 1936 hat die Krankheit mit Jucken am Genitale angefangen. Die Haut wurde im Bereich der Schamgegend und der Oberschenkel rot, es bildeten sich dann kleine Knötchen, die zu nässen anfingen. Während der auswärtigen Behandlung mit Tumenol-Zinköl u. a. bildeten sich die gleichen Erscheinungen unter den Mammae, in den Achselhöhlen und am Kopf. Dezember 1936 Gesichtsrose. Patientin wurde, da sich der Zustand nicht besserte, von auswärts in die Klinik überwiesen.

Status praesens: M. F., kräftig gebaut, mit einer schlaffen Lähmung des linken Beines nach einer Polyomyelitis epidemica, zeigt auf der Haut folgende Erscheinungen:

Die Genitokruralgegend weist beiderseits Schuppung und Knötchenbildung auf düsterrotem Grunde auf. Mehr als 5 Querfinger nach abwärts vom Angulus genitocruralis begrenzt hebt sich diese Hautveränderung mit einer nach unten konvexen girlandenförmigen Linie ab, die erhaben zum Teil schuppend, zum Teil nässend und verkrustet ist. Der gleiche Befund ist auch in beiden Achselhöhlen und unterhalb beider Mammae zu erheben. Stark nässende Stellen befinden sich vor allem noch an den intertriginösen Stellen der Mammae. Am Kopf retroauriculär bds. kleinhandtellergroße, zum Teil mit Schuppen und kleinen Knötchen bedeckte Plaques. An all diesen Stellen ist ständig starker Juckreiz, besonders bei der Nacht vorhanden.

Der Urin ist frei von Zucker und Eiweiß.

Die mikroskopische Untersuchung der Schuppen ergibt typische Mycelfäden von Epidermophyton inguinale.

Eine Schilderung des Krankheitsverlaufes würde zu weit führen. Die Patientin mußte auf Verlangen der Krankenkasse nach 9 Wochen als gebessert, aber nicht arbeitsfähig entlassen werden. Die Kranke wurde hiervon nur 15 Tage mit Cuprizinin behandelt, da in den letzten Tagen der Behandlung ein gewisser Stillstand eingetreten ist.

Befund am Tage der Entlassung: Das Ekzema marginatum kam bei der Patientin nur am Kopf durch Cuprizininbehandlung nach 15 Tagen vollkommen zur Abheilung, beide Achselhöhlen und unterhalb der

Mammae weisen noch Schuppenreste und vereinzelt kleine Knötchen auf. Genitalregion näßt weiter, trotz täglichen Touchierens mit $AgNO_3$ und Leinenstreifeneinlagen.
Sonst kam leider kein Ekzema marginatum zur stationären Aufnahme.

Aus der Behandlung eines einzigen Falles mit Ekzema marginatum können keine Schlüsse für die Wirkung von Cuprizinin bei dem klassischen Krankheitsbild der Epidermophytie gezogen werden. Auffallend ist, daß das Ekzema marginatum durch Cuprizinin am Kopf in einer so kurzen Zeit zur Abheilung kam, an den anderen Lokalisationsstellen das Nässen so rasch aufhörte und der Juckreiz, der auch später nicht mehr wiederkam, am ganzen Körper vollkommen verschwand.

Die Erfahrungen mit Cuprizinin stützen sich daher ausschließlich auf die zweite große Gruppe der Epidermophytien, auf das mykotische Ekzem der Hände und Füße.

B. Das mykotische Ekzem der Hände und Füße.

Der ursprünglich auf die Inguines, die Achselhöhle und die Regio submammaria beschränkte Begriff des Ekzema marginatum hat in den letzten 30 Jahren eine Erweiterung nach zwei Richtungen erfahren: Nach der klinischen insofern, als die Lokalisation des Ekzema marginatum auch außerhalb der genannten intertriginösen Stellen, nämlich in den Interdigitalfalten der Finger und Zehen wie Hohlhand und Fußsohle, beobachtet wurde. Aber auch nach der mykologischen Seite wurde Aufklärung geschaffen durch die Untersuchungen von Kaufmann-Wolff (22), die im Jahre 1914 einen dem Trichophyton equinum nahestehenden Pilz beschrieben hat, der nach ihrer Schilderung den weitaus häufigsten Erreger dieser Affektion darstellt. Erst 1925 wurden dann durch Sabouraud und Mc Carthy (zit. nach Miescher) weitere Erreger als Ursache von Pseudoekzemen resp. Pseudodyshidrosen der Hände und Füße wie der intertriginösen Affektionen überhaupt entdeckt, so daß jetzt 8 Epidermophytonpilze als Erreger der großen Klasse der Epidermophytie bekannt sind.

Natürlich können auch viele andere Erreger wie das Trichophyton acuminatum, violaceum, crateriforme, Sproßpilze der Soor-Pilzgruppe usw. gelegentlich die verschiedenen klinischen Formen einer Epidermophytie hervorrufen, in der weitaus größten Mehrzahl aber sind es die Epidermophytonpilze, die hierfür als Ätiologie in Betracht kommen. Als Beweis hierfür mögen die Untersuchungen von P. W. Schmidt (44a) dienen, der über die Kulturergebnisse von 732 Fällen mit dyshidrotischen und ekzematoiden Hautveränderungen an Händen und Füßen berichtet. Unter den gefundenen Pilzarten finden sich:

der Kaufmann-Wolff'sche Pilz mit 78.6 %
das Epidermophyton inguinale mit 19 % und
der Trichophytonpilz mit 2.4 %.

Der zweiten großen Gruppe der Epidermophytien ist gemeinsam die Lokalisation an den Händen und Füßen. Denn die Epidermophytie gehört zu den Erkrankungen, die mit bemerkenswerter Konstanz das Gesetz der Terrainauswahl einhalten. Als ätio-pathogenetischer Faktor für diese in auffallender Weise immer wiederkehrende Lokalisation wird vor allem der Chemismus der Hände und Füße verantwortlich gemacht. Hier kommt nämlich dem Verhalten des p_H der Epidermis größte Bedeutung zu. Durch die grundlegenden Untersuchungen von Marchionini (41) gemeinsam mit Schade (41) konnte die H-Ionenkonzentration der freien Hautoberfläche errechnet werden, die infolge azidotischer Werte, die zwischen p_H 5,0 und 3,0 schwanken, als Säureschutzmantel einen natürlichen antiparasitären Schutz darstellt. Wegen bakterieller Zersetzung des Schweißes tritt eine starke Verschiebung nach der alkalischen Seite ein; dies spielt für das Zustandekommen der Epidermophytoninfektion insofern eine große Rolle, als das Wachstumsoptimum des Kaufmann-Wolff'schen Pilzes bei p_H 6,8 bis 7,0 liegt. Das dürfte die Prädisposition des Pilzes für Hautstellen mit physiologisch vermindertem Säureschutz (intertriginöse Prädilektionsorte) und solche Partien, an denen durch pathologische Vorgänge die Säureschicht zerstört ist, erklären.

Die enorme Verbreitung und Zunahme der Epidermophytien in den breitesten Volksschichten hatte auch eine intensive wissenschaftliche Beschäftigung mit dieser Krankheit zur Folge. Bei den klinisch sich darstellenden Formen wurden verschiedene Einteilungsschemen zur Zergliederung des als Komplex aufzufassenden Krankheitsbildes gegeben. Ich erwähne nur das von Gougerot (zit. nach Schmidt (44a), der 5 Formen unterscheidet, nämlich die wahre Dyshidrosis, die dyshidrosiforme Epidermophytie, die staphylo-streptogene Dermatoepidermitis, das sekundäre Ekzem und die artefizielle Dermatitis durch medikamentöse Reizung. White (42) unterscheidet 8 Formen und P. W. Schmidt (44), Münster, teilt in einer neueren Arbeit allein die Epidermophytien der Hände in 10 Gruppen auf. Die meisten dieser Formen sind nicht scharf voneinander getrennt. Gewöhnlich aber werden die klinischen Erscheinungen des sogen. mykotischen Ekzems nur in drei Formen unterschieden:

1. die dyshidrotische Form,
2. die squamöse und hyperkeratotische Form,
3. die intertriginöse Form.

Eine scharfe Abgrenzung der einzelnen Typen und eine restlose Einteilung in die drei Kategorien ist hier kaum möglich, vielmehr gibt es fließende Übergänge, vor allem zwischen den beiden ersten Formen.

1. Die dyshidrotische Form.

Die Primäreffloreszenzen der dyshidrotischen Epidermophytie sind etwa stecknadelkopfgroße, in der Hornschicht gelegene, graurot bis stahlblau durchschimmernde sagokornartige Bläschen, die zumeist von einem blaßroten entzündlichen Hof umgeben sind. Die ursprünglich klare Flüssigkeit des Bläscheninhaltes trübt sich bald infolge Sekundärinfektion. Subjektiv geht mit den Blasenbildungen dieser Pseudodyshidrosen der Hände und Füße häufig, selbst wenn stärkere Entzündungserscheinungen der Haut sonst fehlen, ein lästiger Juckreiz einher, der die Kranken oft schon frühzeitig zum Arzt führt. Im weiteren Verlauf trocknet der Blaseninhalt ein, die Blasendecke wird rissig und fällt mit der Zeit ab. Es bildet sich dann ein rosaroter Fleck, der von einer feinen Schuppenkrause umschlossen ist. Durch Aufschießen neuer Bläschen in der Umgebung, die bei lebhafteren Entzündungsvorgängen zu großen mehrkammerigen Blasenkonvoluten zusammenfließen können, kommt es zu kleineren und größeren, unregelmäßig teils auch polyzyklisch begrenzten Krankheitsherden. Am Rande dieser Stellen sitzt ein ungleich ausgezackter Schuppenkragen, der von willkürlich zerstreuten Bläschen unterbrochen sein kann. Diese Anzeichen erwecken sofort den Verdacht einer Epidermophytie. Die Diagnose wird durch die Untersuchung randständiger Schuppen oder Bläschendecken im ungefärbten Nativpräparat unter Aufhellung der Hornmassen mit 20%iger KOH bald gesichert.

Die Affektion lokalisiert sich an den Füßen in der Plantarregion, besonders an ihrem Übergang zum inneren und äußeren Fußrand, wie an der Außenseite des Fußes submalleonär. Kommt es zur Bläschenbildung in den Interdigitalfalten der Zehen, so hat dies naturgemäß ein baldiges Platzen der Bläschen mit Mazeration der Hornhaut zur Folge, es entsteht so das Bild der intertriginoiden Epidermophytie. Die Hände zeigen seltener die nur herdweise Anordnung der Effloreszenzen, sondern bei weitem öfter eine ungleichmäßige Dissemination der sagokornartigen Bläschen an den seitlichen Fingerflächen sowie über der Dorsalseite von Mittel- und Endphalangen, besonders aber Hohlhand, gelegentlich auch Handrücken und über dem Handgelenk, so daß die Hand dadurch ein eigentümlich gekörntes Aussehen erhält.

Es entstehen so Bilder, die weitgehend der Dyshidrosis

(Tilbury Fox*) oder Cheiropompholyx (Hutchinson*) gleichen, deren Wesen man in einer gesteigerten hypersektretorischen Funktion der Schweißdrüsen und mechanischen Stauung im Schweißdrüsenapparat erblicken zu müssen glaubte. Ihr Bestehen als Krankheit sui generis erscheint jedoch ziemlich umstritten, seitdem durch den zuerst von Sabouraud*) und Djelaleddin-Moukhtar*) mikroskopisch wie kulturell geführten Nachweis der Beweis erbracht wurde, daß diese Dermatose weder eine Funktionsanomalie der Schweißdrüsen noch ein Ekzem, sondern eine Mykose ist oder wenigstens sein kann. Histologisch beruhen die Pseudodyshidrosen auf entzündlicher Spongiose und zeigen keine Beziehungen zu den Schweißdrüsengängen.

Gegenüber der echten Dyshidrosis kann eine einfache Methode evtl. bestehende Zweifel beseitigen, nämlich die Lackmusprobe, die auf den Untersuchungen von Marchionini (28a) über das p_H der normalen und der dyshidrotisch veränderten Haut bei Mykosen basiert. Infolge der erheblich erniedrigten Hautoberflächenazidose (p_H6,3—7,4) bei Dyshidrosis parasitaria färbt sich blaues Lackmuspapier durch Bläscheninhalt echt dyshidrotischer Erkrankungen intensiv rot im Gegensatz zu dem Inhalt aller pseudodyshidrotischen Erkrankungen, der Lackmuspapier stets unverändert läßt.

Der Verlauf der Affektion ist äußerst verschieden. Manchmal bestehen anfangs nur einzelne Bläschen, die allmählich in das squamöse Stadium übergehen und als solches oft über viele Jahre hin fortbestehen. Gelegentlich platzen die Bläschen und das klinische Bild ist dann dem eines nässenden Ekzems ähnlich. In besonders schweren und dann auch sehr akut verlaufenden Fällen ist die Haut auf weite Strecken von Epidermis entblößt, Sekundärinfektionen können dann zu Pyodermien führen. Derartige Fälle, die in der letzten Zeit gehäuft auftreten, führen infolge des starken Juckreizes und der großen Schmerzhaftigkeit zur völligen Arbeitsunfähigkeit. Im allgemeinen ist aber der Verlauf durch die oft immer wieder von neuem erfolgenden Bläscheneruptionen ungemein chronisch und langwierig.

Im folgenden seien zwei Krankengeschichten wiedergegeben, die den Verlauf während der Cupriziminbehandlung demonstieren:

Frau Luise K., 37 Jahre alt, Angestelltenfrau.
Seit 7 Monaten Ausschlag an beiden Händen. Zunächst entstanden kleine Bläschen, die — wie Patientin angibt — größer wurden, von selbst aufgingen und dann wieder eintrockneten. Jeder neue Bläschenschub ist mit starkem Juckreiz verbunden. Seit 2 Monaten kann sie ihre Arbeit im Haushalt nicht mehr erledigen, da sich beim Waschen und Abspülen der Zustand immer wesentlich verschlimmert.

*) sämtlich zit. nach Miescher.

Bisherige Behandlung mit Schwefelpasta, Tumenol-Salbe, Lenigallol-Anthrasol-Zinkpaste, Teerdiachylon, Anthrarobin und Handbäder mit Resorcin.
Status praesens:
Am rechten Handteller sieht man neben zahlreichen kleinen mit heller, zum Teil auch trüber Flüssigkeit gefüllten Bläschen einige markstückgroße nässende Stellen. An den Beugeseiten des 2.—4. Fingers einige flach erodierte, zum Teil unregelmäßig, zum Teil polyzyklisch begrenzte Stellen, deren Rand durch blasig abgehobene Epidermis gebildet wird.
Am linken Handteller ist ebenfalls die gesamte Fläche der Haut mit teils eingetrockneten, teils frischen Bläschen besetzt.
In den ekzematösen Stellen der rechten Hand finden sich vereinzelt Pilze.
23. I. 37.
Die Patientin wird angehalten, täglich abends Cuprizinin messerrückendick auf die erkrankten Stellen bis etwa 2 cm über den Krankheitsherd hinaus aufzutragen.
2. II. 37.
Die Bläschendecken haben sich zum großen Teil abgestoßen, es sind keine nässenden Stellen mehr vorhanden. Juckreiz nur noch am Rand.
10. II. 37.
Am Rande haben sich neue Bläschen gebildet, dort, wo die Salbe nicht mehr aufgelegt wurde. Nur noch geringer Juckreiz. Hohlhand bds. noch vereinzelt Bläschen, sonst überall neue Epidermisbildung.
26. II. 37.
Patientin kommt erst heute wieder in das Ambulatorium. Rechte Hand vollkommen geheilt. Linke Hohlhand nur noch eine Fünfmarkstückgroße leicht schuppende Stelle, gleicher Befund an der Beugeseite des Mittelfingers. Seit 14 Tagen ist kein Juckreiz mehr vorhanden.
4. III. 37.
Die Schuppenreste sind verschwunden, reizlose glatte Oberhaut.
Nachbehandlung mit 5-proz. Salicylsäurespiritus.

Else St., 12 Jahre, Schülerin.

Vor 4 Monaten erkrankte die Kleine an Bläschen zwischen der 3. und 4. Zehe am linken Fuß. Der Ausschlag breitete sich rasch über das vordere Drittel der Fußsohle aus. Gleichzeitig bildeten sich ähnliche Bläschen auch in der linken Hohlhand.
Das Mädchen wurde mit Schwefelzinkpaste, Fabrykur und 2-proz. Teer-Diachylon behandelt.
Starker Juckreiz.
Status praesens:
In den Interdigitalfalten der 3., 4. bis 5. Zehe und der Zehenfurche des linken Fußes scharf begrenzte Herde, in deren Bereich die Haut wie gequollen, membranartig verdickt und auf bläulichrotem Grund grau durchscheinend erscheint. Im distalen Drittel der Fußsohle sind in die Epidermis kleine Bläschen eingestreut, die zum Teil eingetrocknet sind; außerdem in der Gegend des 4. Metacarpophalangealgelenks der linken Hand ebenfalls Bläschen.
22. III. 37.
Ab heute täglich Cuprizinin-Mullverband.
25. III. 37.
Die Interdigitalfalten der Zehen sehen trocken aus, die Bläschen trocknen ein. Kein Juckreiz mehr!

2. IV. 37.
Die mazerierte Haut in den Interdigitalfalten des Fußes ist abgestoßen. Haut reizfrei, nicht gerötet. Fußsohle wegen kleiner Hyperkeratosen 5 % Salicylvaseline. Linke Hand nur noch kleine Schuppenkrause.
9. IV. 37.
Kein Befund mehr zu erheben. Geheilt.
Nachbehandlung mit 2 % Salicylvaseline.

Einige Male konnten wir während der Behandlung die Beobachtung machen, daß gerade am Rande der mit Cuprizinin behandelten Stellen neue Bläschengruppen aufschossen. Es ist daher dem Patienten zu raten, die Salbe weit über den Krankheitsherd hinaus aufzutragen, um die im Wesen des Krankheitsprozesses liegende Neueruption oder eine evtl. Sekundärinfektion an naheliegenden Stellen hierdurch zu vermeiden. Von dieser Krankheitsgruppe kamen in den drei letzten Monaten 21 Patienten zur Behandlung. Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Cuprizinin betrug 3 bis 4 Wochen. Dabei ging aus der Anamnese meistens hervor, daß die Kranken das lästige Leiden schon seit vielen Wochen hatten und bisher vergeblich behandelt wurden. Ein größerer Teil der Patienten konnte der Arbeit nicht mehr nachkommen und wurde so durch die zweckmäßige Therapie in einer kurzen Zeit wieder arbeitsfähig.

2. Die squamöse und hyperkeratotische Form.

Die zweite, squamöse und hyperkeratotische Form der Epidermophytie stellt nach Miescher (31) nur eine abgeschwächte oder chronische Variante der dyshidrotischen Form dar. Denn — wie oben geschildert — führt fast jede vesico-pustulöse Dyshidrosis nach einiger Zeit zur Bildung von squamösen Herden, in welchen die Bläschenbildung kaum mehr zu erkennen ist. Diese Veränderungen finden sich besonders an den Fußsohlen und Fußrändern, seltener an den Händen.

Hierher gehören auch die hyperkeratotisch-fissuralen Formen der Hand- und Fußmykosen, begleitet von mehr oder weniger starken Entzündungserscheinungen, am bekanntesten am Großzehenballen oder am inneren Rand der großen Zehe; sie können teils einem tylotischen Ekzem, teils einer Arsenhyperkeratose ähnlich sehen. Auch die unter dem Namen „Sommerabschilferung" bekannte Dyshidrosis lamellosa sicca oder besser Epidermophytia lamellosa sicca rechnet man hierher. Allerdings fehlt hier die Blasenbildung von Anfang an. Die Veränderungen bestehen lediglich in einer geringfügigen Abschuppung der Epidermis. Dabei finden sich an Handteller und Fußsohlen oder auch an den Fingern und Zehen erbsen- bis talergroße, rundliche oder girlandenförmige Hornhautkrägelchen, die normale oder etwas gerötete Hautareale umsäumen.

Die Affektion wird sowohl selbständig wie in Verbindung mit einem dyshidrotischen Ekzem oder einer Nagelmykose beobachtet.

Von dieser Form wurden 11 Patienten mit Cuprizinin behandelt. 9 wurden in der Zeit von 2—4 Wochen geheilt, 1 Patientin unterbrach vorzeitig die Behandlung und eine steht zur Zeit noch in Behandlung (4. Woche, fast geheilt).

Anschließend sei kurz eine Krankengeschichte wiedergegeben:

Käthe K., 18 Jahre alt, Zimmermädchen.

Ausschlag an der linken Hohlhand seit 3 Monaten, verbunden mit starkem Juckreiz.
Bisherige Behandlung:
Lenigallol-Anthrasol-Zinkpaste, Diachylon und $KMnO_4$-Handbäder, ergebnislos.
Örtlicher Befund:
Linke Hohlhand im Bereich des 4. und 5. Metacarpophalangealgelenks, ferner Beugeseite des 3., 4. und 5. Fingers sind mit derben Schuppen und Krüstchen bedeckt, unterbrochen von einzelnen nässenden Erosionen.
3. II. 37.
Ab heute Behandlung mit Cuprizinin.
5. II. 37.
Die Sekretion hat aufgehört, Haut blaurot verfärbt, kein Juckreiz. Es sind keine frisch entzündlichen Stellen vorhanden. Vereinzelt kleine neue Bläschen.
9. II. 37.
Die Krusten haben sich abgelöst. Schuppenreste noch vorhanden. Cuprizinin wird gut vertragen. Keine Rhagaden mehr vorhanden.
15. II. 37.
Unter den zum großen Teil abgelösten Schuppen und geplatzten Bläschen ist die neue Epidermis in Gestalt einer zarten geröteten Oberhaut sichtbar. Keine neuen Bläschen.
20. II. 37.
Nur an der inneren Beugeseite des 5. Fingers und in der Nähe des Grundgelenks noch kleine Schuppenkrausen. Cuprizinin wird weiter jeden Tag abends aufgetragen.
25. II. 37.
Das mykotische Ekzem ist abgeheilt. Glatte, reizlose Haut.
Nachbehandlung mit Borpuder.

Einen weiteren Fall dieser Gruppe von Erkrankungen möchte ich noch anführen, der besonders schön den Erfolg mit Cuprizinin demonstriert:

Berta D., 41 Jahre alt, Badewärterin.

Patientin hat schon über 3 Jahre an beiden Fußsohlen einen Ausschlag, der ihr oft starke Schmerzen bereitet. In den beiden letzten Jahren wurde die Kranke mit den verschiedensten Antimykotica behandelt, der Krankheitsherd dehnte sich jedoch im letzten Jahr trotz intensiver Behandlung noch weiter aus.
Status praesens:
Linker Fuß: an der Fußsohle doppelt handtellergroßer Herd, der sich bis zum Malleolus int. erstreckt, Haut ekzematös verändert, zum Teil

auch desquamativ-lamellöser Prozeß. Der gleiche Befund auch am rechten Fußgewölbe. Pilzbefund positiv.
22. II. 37.
Ab heute einmal täglich Verband mit Cuprizininsalbe.
26. II. 37.
Es sind noch größere nässende Stellen vorhanden, die Schuppenbildung hat etwas nachgelassen. Cuprizinin wird gut vertragen.
2. III. 37.
Schuppen und Krusten zum Teil abgestoßen. Kleinere nässende Herde zeigen sich noch. Leichtes Brennen 1—2 Stunden nach dem Verbinden.
8. III. 37.
Am linken Fuß findet sich in der Mitte des doppelt handflächengroßen Ekzems noch ein 5-Markstück-großer nässender Herd mit Rhagaden und Borkenauflagerungen. Umgebung der nässenden Stelle weist hyperkeratotische Massen auf. Lapisstift und Cuprizinin, Umgebung Salicyl-Vaseline.
15. III. 37.
Das Nässen hat aufgehört. Schuppenbildung läßt nach, Haut blaurot verfärbt.
22. III. 37.
Linker Fuß: Hyperkeratosen haben sich vollkommen abgelöst: Haut normal, nur im Bereich des inneren Fußrandes bestehen noch kleine, entzündlich veränderte Hautfollikel auf einer Fläche von Kleinhandtellergröße.
Rechter Fuß: am Fußgewölbe nur noch vereinzelte Schuppenkrausen.
29. III. 37.
Linker Fuß: vollkommen abgeheilt, glatte Haut.
Rechter Fuß: am inneren Fußrand sind noch Schuppen vorhanden. Haut der Umgebung blaurot verfärbt.
Weiter Cuprizinin.
8. IV. 37.
Mykose an beiden Füßen vollkommen geheilt.
Nachbehandlung mit Cuprizinin.

Die Epidermophytie dieser Patientin, die seit mehr als 3 Jahren mit den verschiedensten Antimykotica regelmäßig behandelt wurde, hat trotz der starken Ausdehnung der Erkrankung und der infolge der Länge der Behandlung ekzematös veränderten Haut in kurzer Zeit ausgezeichnet auf Cuprizinin reagiert.

Etwas anders verhalten sich die Epidermophytien der Hände und Füße in stationärer Behandlung. Die Fälle, die hier zur Aufnahme kamen — etwa 15 % der Patienten der Hautabteilung — fielen zum großen Teil durch die schweren ekzematösen, zum Teil rein hyperkeratotischen Veränderungen auf. Manchmal zeigten diese Pilzerkrankungen noch Neigung zu dermatitischen Reizzuständen der angrenzenden Partien. Diese schweren Formen traten hauptsächlich an den Händen auf. Wir können uns so den Beobachtungen von Stühmer (49) in Freiburg anschließen, nach denen eine Verschiebung von den einfachen interdigitalen erosiven Prozessen über die desquamativen lamellösen Erscheinungen hin

zu den feuchten ekzemähnlichen Formen in den letzten Jahren besonders auffällig war.

Die Behandlung muß gerade bei der nässenden Form in der ersten Zeit vorsichtig gehandhabt werden. Sie gleicht zunächst der eines gewöhnlichen Ekzema madidans, es werden also nur feuchte Umschläge (1—2 % Borsäure- oder ¼ % Resorcin-Lösung) gegeben, um so eine Sekretionsverhaltung zu vermeiden. Erst später wird eine indifferente Salbe wie Borvaseline aufgetragen. Werden Umschläge nicht vertragen, dann pinselt man 2 % $AgNO_3$-Lösung auf und legt eine indifferente Salbe über. Diese Behandlung wird fortgesetzt, bis die Erosionen epithelisiert sind und das Ekzem ins Stadium squamosum getreten ist. Erst jetzt kann mit der spezifischen Behandlung begonnen werden. Hier mußten wir uns beim Übergang von den indifferenten Salben zu den spezifischen Substanzen mit dem jeweiligen Präparat erst langsam einschleichen. Diese Erfahrungstatsache gilt auch für die Behandlung mit Cuprizinin. Die anfangs einige Male beobachteten Reizerscheinungen, die nur subjektiv in Form eines Juckreizes bei Patienten mit empfindlicher Haut auftraten und eine Behandlungspause von einigen Tagen notwendig machten, wurden dann später nie mehr festgestellt.

Eine weitere Beobachtung sei hier noch angeführt: Bei einigen Patienten, die an einer ausgedehnten squamös-hyperkeratotischen Fußmykose litten, trat nach etwa 10- bis 15tägiger Behandlung mit Cuprizinin ein gewisser Stillstand ein. In diesen Fällen wurde Jodtinktur (1 : 5 aqua dest. verdünnt) auf die betreffenden Stellen aufgetragen, darüber Cuprizinin in dicker Schicht. Der Fortschritt, der sich in den nächsten Tagen bei dieser gemeinsamen Medikation einstellte, war geradezu auffallend. Meist konnten die Patienten nach weiteren 14—18 Tagen als geheilt entlassen werden. Ob die günstige Wirkung auf das Jod allein zurückzuführen ist, möchte ich nicht annehmen, sondern dies eher so deuten, daß durch Anwesenheit von Jod der oligodynamische Effekt von Kupfer erhöht wird. Denn bei Gegenwart von Halogenen wird der Lösungsvorgang von metallischem Kupfer bzw. dessen Salzen und damit die Bildung von löslichen Kupferkomplexsalzen beschleunigt (Eichholtz). So trägt Jod wahrscheinlich indirekt zu einer verstärkten Wirkung des Kupferoxyoleats bei.

3. Die intertriginöse Form.

Die dritte, erstmals von Sabouraud beschriebene intertriginöse Form läßt sich sowohl auf Grund des klinischen Aspekts der Herde wie ihrer Lokalisation in den Interdigitalfalten von den palmaren und plantaren Arten der Trichophytie und der Pseudo-

dyshidrosis unterscheiden. Die Lieblingslokalisation ist der vierte Zwischenzehenraum, daneben die übrigen Interdigitalfalten der Füße und der Hände. Die Haut des Spaltes und der seitlich angrenzenden Flächen der Zehen ist in scharfer bogenförmiger Begrenzung oberflächlich erodiert und zeigt oft eine weißliche Verfärbung und Aufquellung. Der Grund der Zehenspalte wird meist von einer Rhagade durchzogen, die durch glasig verfärbte, gequollene Epidermismassen nicht sichtbar ist. Zuweilen greift die Affektion noch in Form einer fächerförmigen ekzematoiden Rötung von der Interdigitalfalte aus auf die Dorsalseite der Zehen und des Fußes über, während plantarwärts ein roter Streifen oder Schuppensaum entlang der Ansatzlinie der Zehen die Mykose abschließt. Daneben kann es zu Blasenbildungen an den Zehen mit Eiterung kommen, wobei die starke Schmerzhaftigkeit infolge der enormen Schwellung der Zehen und der angrenzenden Partien der Fußsohle den Patienten oft zu wochenlanger Bettlägerigkeit zwingt.

Derartige unkomplizierte Fälle kamen mehrfach in der Ambulanz zur Beobachtung, darunter eine Patientin

Luise W., 15 Jahre, Lehrmädchen, die seit 3 Monaten starkes Jucken und Brennen zwischen den Zehen des linken Fußes bemerkt. Sie wurde bisher behandelt mit Wilkinson-Salbe, Lapis, Diachylon und Teer.
Örtlicher Befund vom 25. I. 37.
Haut der 3., 4. und 5. Interdigitalfalte des linken Fußes zeigt oberflächlich erodierte Stellen mit weißlicher Verfärbung und Aufquellung der Epidermis; gegen den Fußrücken ist die Affektion serpiginös abgegrenzt, auf die Haut der Fußsohle greift sie zungenförmig über und setzt sich unscharf gegen die Umgebung ab.
In der verdickten und gequollenen Hornschicht vom Rande der erkrankten Zehe finden sich vereinzelt Pilzmycelien.
Ab heute täglich Cuprizinin, zwischen die Zehen Einlage von Mullstreifen.
8. II. 37.
Der lästige Juckreiz hat nachgelassen. In den Interdigitalfalten der Zehen ist die Haut noch gequollen und membranartig verdickt. Bei Abnahme dieser obersten Schicht mit der Pinzette sieht man eine fleischartige bläulichrote, nicht nässende Fläche.
12. II. 37.
Die Haut der Interdigitalfalten ist trocken weiß, bedeckt mit zahlreichen feinen Schuppenresten. Cuprizinin wird gut vertragen, keinerlei Reizerscheinungen. Kein Juckreiz mehr vorhanden.
18. II. 37.
Schuppen haben sich zum größten Teil abgelöst. An der Fußsohle ist kein Befund mehr zu erheben.
22. II. 37.
Geheilt. Nachbehandlung mit Salicylsäurespiritus.

Gerade bei den intertriginoiden Epidermophytien hat Cuprizinin in rascher Zeit, durchschnittlich in 14 Tagen, zur Heilung ge-

führt. Auch hier konnte man bestätigt finden, daß die ursprünglich starke Epitheldesquamation und Aufquellung durch die rasche Adsorptionsfähigkeit von Cuprizinin in kürzester Zeit zum Stillstand kommt und die Epithelregeneration in Bälde einsetzt.

Vielfach sieht man bei den durch den Kaufmann-Wolff'schen Pilz hervorgerufenen Dermatomykosen das gleichzeitige Befallensein der Füße und Hände. Dabei tritt das mykotische Ekzem unter einer der oben beschriebenen drei Formen meist primär an den Füßen auf und hat die einer Mykose zukommenden Eigenschaften, wie scharfrandige polyzyklische Begrenzung der herdweise angeordneten Effloreszenzen, randständig sitzende Bläschen und Pusteln sowie einen positiven Pilzbefund. Eine andere Form zeigen die in Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens als sekundär bezeichneten Krankheitserscheinungen der Hände (Matras (29), hier treten nämlich die sagokornartigen Bläschen zerstreut oder in kleinen herpetiform angeordneten Gruppen auf, bei denen nur ausnahmsweise ein positiver Pilzbefund erhoben werden kann.

Auch hiervon wurden mehrere Fälle mit Cuprizinin behandelt und einer baldigen Heilung zugeführt.

Hierfür folgende Krankengeschichte:

Margarete R., 59 Jahre, Garderobefrau.
Seit 3 Monaten Ausschlag an Händen und Füßen, der der Patientin quälenden Juckreiz bereitet. Bisher Salben.
Befund:
Fußsohlen bds. kleinhandtellergroße Herde mit Schuppen und Krusten bedeckt; Haut mazeriert, an manchen Stellen nässend.
An beiden Händen zerstreut an der Vola, auch zwischen den Fingern findet man kleine wasserklare Bläschen. Die Umgebung ist nicht gerötet. An den Interdigitalfalten des 2., 3. und 4. Fingers der linken Hand nässende Stellen.
27. II. 37.
Ab heute täglich Cuprizinin.
4. III. 37.
Das Nässen hört auf, Haut trocken.
Bläschen trocknen ein. Keine Reizerscheinungen.
Juckreiz läßt nach.
7. III. 37.
Fußsohlen beiderseits noch hyperkeratotische Hornhautmassen, desgl. Schuppenauflagerung. Kein Juckreiz mehr vorhanden.
Ab heute an den Füßen täglich 5 % Salicyldiachylon.
Hände: ebenfalls Salicylvaseline.
12. III. 37.
Die Hornhaut und die Schuppen lösen sich in großen Fetzen ab. Heute wird die Cuprizininbehandlung wieder aufgenommen.
21. III. 37.
Fußsohlen zeigen noch einzelne Schuppeninseln.
An den Händen nur noch vereinzelt kleine Bläschen mit trübem Inhalt.

27. III. 37.
Bläschen an den Händen eingetrocknet, zum Teil geplatzt, mit kleinen Schuppenmanschetten umgeben. An den Füßen ist kein Befund mehr zu erheben.
7. IV. 37.
Hohlhand beiderseits glatte reizlose Haut. Geheilt.
Nachbehandlung mit Salicylvaseline.

Seltene Lokalisationsformen der Epidermophytie werden in der Literatur beschrieben, so das Auftreten am Hinterkopf, retroauriculär, an beiden Glutäen (Michels, zit. nach Alexander (1), am Anus und an der Vulva, wo die Epidermophytie dem Pruritus analoge Symptome aufweist (Aldo Castellani (7) und Olaf Haraldson (29), ferner als generalisierte Epidermophytie im Gesicht, am Stamm und an den Extremitäten (Karrenberg (21). Hervorzuheben sind noch die durch Epidermophytonpilze hervorgerufenen Nagelveränderungen, die in ihrem klinischen Bild in mancher Hinsicht der Nageltrichophytie gleichen (Brünauer (6).

Die oben beschriebenen Lokalisationsstellen kamen hier nicht zur Beobachtung.

Abschließend läßt sich über Cuprizinin folgendes sagen: Ein gutes Präparat muß hinsichtlich der praktisch-therapeutischen Verwendbarkeit mehreren Anforderungen genügen. Diese sind:

1. Ungiftigkeit,
2. Geruchlosigkeit und Sauberkeit,
3. Wirksamkeit.

Beurteilt man in dieser Hinsicht Cuprizinin, so ist die Möglichkeit einer Intoxikation durch Resorption von Kupfer nicht gegeben.

Cuprizinin kann den Anspruch auf vollkommene Reizlosigkeit, Farb- und Geruchlosigkeit geltend machen.

Überblickt man die Wirkungsweise von Cuprizinin bei der Vielzahl der behandelten Fälle, so fielen immer die antihyperämischen und sekretionshemmenden Eigenschaften der Salbe auf, daneben ist der Erfolg auf die antiparisitären, keratoplastischen sowie antipruriginösen Faktoren zurückzuführen. Neben der oligodynamischen Wirkung von Kupfer verbindet es noch den Vorteil der von Marchionini (28b) empfohlenen Säuretherapie; denn nach Aretz (2) reagiert die Salbe sauer; „und zwar benötigt man zur Neutralisation von 100 g Cuprizininsalbe 2,2 ccm $^1/_1$ n. Kalilauge.“ So wird die durch Mazeration und bakterielle Zersetzung erhebliche Erniedrigung der Hautoberflächenazidose zur H-Ionennorm der freien Hautoberfläche zurückgeführt, die Lücken im Säuremantel der Haut

wieder geschlossen und damit die antiparasitäre Behandlung bei Verwendung des gleichen Präparates noch durch eine Terrainbehandlung in Form von Säurezufuhr an die intertriginösen Partien unterstützt.

Cuprizinin erfüllt so alle Bedingungen, die an ein gutes Antimykoticum gestellt werden können.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Behandlung der Epidermophytie mit einer kupferhaltigen Salbe, nämlich Cuprizinin berichtet.

An Hand von experimentellen Untersuchungen wird der Nachweis erbracht, daß die menschliche Haut imstande ist, aus einer salbenartigen Zubereitung, die oxyoleinsaures Kupfer enthält, Kupfer zu resorbieren. Der Nachweis des die Haut passierenden Schwermetalles in den Ausscheidungen des Körpers hat bei der Geringfügigkeit der in Betracht kommenden Mengen eine besonders subtile Ausbildung der chemisch-analytischen Methodik zur Voraussetzung. Die Aufnahme von Kupfer aus Cuprizinin erscheint an den im Harn ausgeschiedenen Kupfermengen gemessen absolut genommen sehr gering. Die Möglichkeit einer Schädigung des Organismus und seiner Ausscheidungsorgane ist auf Grund der klinischen Untersuchungsergebnisse abzulehnen.

Dem klinischen Bild, dem Infektionsmodus und der Prophylaxe wird ein breiter Raum gewidmet.

In klinischer Hinsicht sind die mit Cuprizinin erzielten therapeutischen Ergebnisse als erfolgreich zu bezeichnen.

Herrn Professor Dr. A. Poehlmann bin ich für die Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes sowie für die Übernahme des Referates zu besonderem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. R. Schmid möchte ich auch an dieser Stelle für seine wertvolle Unterstützung bei Ausführung des chemischen Teiles der Arbeit herzlich danken.

Literaturangabe.

1. Alexander: Med. Klinik S. 1550 (1922).
2. Aretz: Derm. W. **103,** 1330 (1936).
3. Baum u. Seeliger: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilkunde **22,** 3 (1896).
4. Beintema: Derm. W. **102,** 534 (1936).
5. Bösl: Bedeutung der Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit bei Dermatosen. Inaug.-Diss. München 1935.
6. Brünauer: Derm. Ztschr. **35,** 148 (1922).
7. Castellani: Zbl. f. Haut- und Geschlechtskrankheiten **18,** 854 (1926).
8. Cleveland, White u. a. Arch. f. Derm. u. Syph. **170,** 604 (1934).
9. Cisneros: Derm. W. **102,** 334 (1936).
10. Cormick: Zbl. f. Haut- und Geschlechtskrankheiten **52,** 183 (1936).
11. Cremer: Arch. f. Derm. u. Syph. **169,** 224 (1933).
12. Eichholtz: Handbuch d. exper. Pharmakologie. Herausgegeben von Heffter u. Heubner, Bd. III, Teil 3 (1934). a) Adrianoff S. 1870, b) Aschoff S. 1971, c) Askanazi S. 1970, d) Bokorny S. 1943, 1948, e) Bullot S. 1944, f) Campiglio S. 1965, g) Cook S. 1942, h) Coupin S. 1944, i) Ellenberger u. Hofmeister S. 1965, k) Flinn S. 1965, l) Frank u. Krüger S. 1942, m) v. Glahn S. 1970, n) Kant S. 1970, o) Lewin S. 1970, p) Mallory S. 1969, q) Mathews S. 1947, r) Millardet S. 1943, s) Nägeli S. 1943, t) Rademacher S. 1970, u) Schoenheimer S. 1971, v) Vacca S. 1965, w) Villedieu S. 1944, x) Voegtlin S. 1946.
13. Filehne: Berliner kl. Wsch. 1898, S. 45.
14. Filehne u. Biberfeld: Beitrag z. chem. Physiologie u. Pathologie **5,** 449 (1904).
15. Gilman: Zbl. f. Haut- und Geschlechtskrankheiten **45,** 363 (1933).
16. Grütz: Med. Klinik **2,** 1189 (1935).
17. Grysez: Zbl. f. Bakt. Abt. I, 52 (1912).
18. Gundorow: Arch. f. Derm. u. Syph. **1,** 71 (1904).
19. Haraldson: Zbl. f. Haut- und Geschlechtskrankheiten **40,** 659 (1932).
20. Husemann: Arzneimittellehre 1892.
21. Karrenberg: Derm. W. **85,** 1189 (1927).
22. Kaufmann-Wolff: Derm. Ztschr. **21,** 385 (1914).
23. Lehmann: Arch. f. Hygiene **24,** 18 (1895).
24. v. Linden: Ergebnisse d. inneren Medizin u. Kinderheilkunde **17** (1919).
25. Loos: Arch. f. Derm u. Syph. **170,** 602 (1934).
26. Lubarsch: Deutsche med. Wschr. **55,** 1749 (1929).
27. Mahn: Die Löslichkeit fester und flüssiger medikamentöser Substanzen in Lanolin. Inaug.-Diss. Breslau 1897.
28. a) Marchionini: Derm. Ztschr. **56,** 248 (1929).
    b) dto. Derm. Ztschr. **58,** 222 (1930).
29. Matras: Arch. f. Derm. u. Syph. **163,** 47 (1931).
30. Meyer-Gottlieb: Die exper. Pharmakologie 1936, S. 216.
31. Miescher: Handbuch d. Haut- u. Geschlechtskrankh. **11,** 463 (1928); Hebra, Hubtchinson, Moukhtar, Sabouraud, Tilbury Fox, White, Whitfield, Williams.
32. Milbradt: Derm. Ztschr. **66,** 37 (1933).

33. Moncorps: Naunyn-Schmiedeberg's Archiv f. exper. Pharmakol. u. Path. **163,** 377 (1932).
34. Münsterer: Arch. f. Derm. u. Syph. **163,** 97 (1931).
35. Penzoldt: Klinische Arzneibehandlung 1893, S. 25.
36. Perutz: Handbuch d. Haut- und Geschlechtskrankheiten Bd. 5, Teil I, S. 101, S. 138 (1930).
37. Poulsson: Lehrbuch d. Pharmakologie 1934, S. 494.
38. Rost u. Weitzel: Arbeiten aus d. Reichsgesundheitsamt 1919, S. 494.
39. Rothman: Zbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten **37,** 89 (1931).
40. Ruete-Scholz: Derm. Ztschr. **68,** 241 (1934).
41. Schade u. Marchionini: Arch. f. Derm. u. Syph. **154,** 690 (1928).
42. Scharffe: Inaug.-Diss.: Statistik über die Ekzemfälle in der dermatologischen Klinik München i. d. Jahren 1920—1930. München 1931.
43. Schlasberg: Derm. Ztschr. **20,** 953 (1913).
44. a) Schmidt P. W.: Arch. f. Derm. u. Syph. **169,** 259 (1934).
b) dto. Derm. Ztschr. **71,** 165 (1935).
45. Schmiedeberg: Arzneimittellehre 1883.
46. Schoenheimer: Fortschritte u. Therapie 1929, S. 313.
47. Schoenheimer-Oshima: Ztschr. f. physiol. Chemie **180,** 249 (1929).
48. Schrammek: Arch. f. Derm. u. Syph. **121,** 811 (1915).
49. Stühmer: Arch. f. Derm. u. Syph. **172,** 120 (1935).
50. Tschirch: Toxikologie u. Hygiene — Stuttgart 1893.
51. Warburg: Biochemische Zeitung **187,** 255 (1927).
52. White: Zbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten **43,** 544 (1933).
53. Whitfield: Zbl. f. Haut- und Geschlechtskrankheiten **50,** 604 (1935).
54. Wilcke: Ztschr. f. Medizinalbeamte 1913, S. 713.

Lebenslauf.

Am 15. Juni 1911 wurde ich, Josef Winkler, als Sohn des Zollinspektors Kaspar Winkler und seiner Ehefrau Marie Magdalene, geb. Prechtl, in Augsburg geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und das Realgymnasium, das ich Ostern 1931 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich studierte Medizin; während des 1. Semesters an der philosophischen Hochschule in Augsburg praktizierte ich gleichzeitig ein halbes Jahr in einer Apotheke und bezog sodann die Universität in München. Nach bestandenem Physikum im Sommer 1933 studierte ich mit Ausnahme des 7. Semesters in Kiel an der Universität in München und bestand daselbst im Herbst 1936 das medizinische Staatsexamen.